

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

がんの腹膜播種に対する標準的治療の
適応に関する研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 大津 敦

平成17年(2005年)4月

目 次

I. 総合研究報告書	
がんの腹膜播種に対する標準的治療の適応に関する研究	----- 3
[大津 敦]	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 12

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

がんの腹膜播種に対する標準的治療の適応に関する研究

主任研究者 大津 敦 国立がんセンター東病院 内視鏡部長

研究要旨

胃癌腹膜播種症例に対する標準的治療の確立を目指して、5-fluorouracil(5FU)単剤と methotrexate(MTX) +5-FU 併用療法の第Ⅲ相比較試験を計画。プロトコール審査・倫理審査が終了し、平成14年10月より登録を開始している。17年3月末までに130例の登録が行われている。平成16年9月にJCOG効果安全性評価委員会で中間解析が行われ、本試験は最終登録まで続行することが指示されている。17年2月の122例登録時点までに治療終了30日以内の早期死亡例は8例(6.5%)発生しているが、治療関連死の疑いがある症例は1例(0.8%)のみであり、安全に進行している。平成17年には登録終了予定であり、国内外を通じて初の腹膜播種に対する標準治療の確立がなされる見込みである。

分担研究者氏名及び所属施設	小島 宏	県立愛知病院部長
研究者氏名	所属施設名および職名	昭和大学助手
大津 敦	国立がんセンター東病院部長	静岡県立静岡がんセンター部長
白尾國昭	国立がんセンター中央病院医長	静岡県立静岡がんセンター副院長
兵頭一之介	国立病院四国がんセンター医長	筑波大学教授
齋藤 博	山形県立中央病院部長	近江草津病院部長
小泉和二郎	北里大学東病院講師	国立福井病院副院長
滝内比呂也	大阪医科大学講師	栃木県立がんセンター医長
荒井保明	愛知県がんセンター部長	兵庫県立成人病センター部長
宮田佳典	厚生連佐久総合病院医長	

A. 研究目的

現時点まで、世界的に腹膜播種に対する標準治療は全く確立されていない。本研究班では、腹膜播種が臨床的に最も多くかつ問題となっている胃癌の腹膜播種症例での標準治療確立を目的とし、全身化学療法の第Ⅲ相比較試験を計画した。本試験は、5-fluorouracil (5FU)単剤をコントロールとして、methotrexate(MTX) +5-FU の生存延長効果を検討するデザインとして設定した。

B. 研究方法

本試験は無作為化比較試験で、Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoint は、経口摂取可能生存期間、経口摂取改善割合、重篤な有害事象発生割合である。対象症例の選択規準は、切除不能または術後再発胃癌症例で、画像診断で（CT・注腸）明らかな腹膜播種を有する症例、20歳-75歳、PS 0-2で、主要臓器機能が保持され、患者本人より文書での同意が得られた症例である。治療は、5-FU 持続静注療法は5-FU 800 mg/m²/day: 5日間(120時間: day 1-5) 持続静注を4週1コース。MF 療法は MTX, 100 mg/m²/day 静注 (day1)、5-FU, 600mg/m²/day 静注 (day 1: MTX 投与3時間後) を、1週1コースとして増悪まで繰り返すスケジュールとした。予定症例数は各治療群 80例、計 160例。登録期間2年6ヶ月、参加予定29施設。本試験はJCOGでの厳密なプロトコール審査と参加施設での倫理審査委員会の承認を前提とし、同時に本試験の品質管理・保証を十分に行うため、データ管理はJCOGデータセンターへ委託した。また、本試験を安全に行うため、重篤な有害事象発生時の対

応および情報の速やかな提供を研究事務局を通して的確な対応を行い、第三者による効果安全性評価委員会での管理を受けることとしている。

(倫理面への配慮)

本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言に従って本試験を実施し、患者の人権保護に努めること、インフォームドコンセントは、各参加施設の倫理審査委員会の承認を得た本試験の同意説明文書を患者本人に渡し試験の内容を口頭で詳しく説明した上で患者本人より同意書への署名を取得すること、個人情報保護に最大限努めることなどの倫理面への配慮も十分に行っている。

C. 研究結果

本研究は平成14年8月にJCOG内の審査が終了。ただちに参加施設の倫理審査へ入り、倫理審査の終了した施設より順次登録を開始している。平成14年10月より症例登録が開始され、17年3月末現在130例の登録を得ている。目標症例数の半数を越えた平成16年9月にJCOG効果安全性評価委員会で中間解析が行われ、本試験は最終登録まで続行することが指示されている。17年2月の122例登録時点でのモニタリングレポートでは、治療終了30日以内死亡は8例(6.5%)報告されているが、治療関連死の疑いがある症例は1例(0.8%)のみである。症例集積ペースは予定の87%とほぼ順調であり、平成17年中に目標160例の登録が終了する見込みである。

D. 考察

胃癌は、依然本邦における悪性腫瘍の

死因の第二位を占めており、切除不能例や術後再発例の予後は極めて不良である。腹膜播種はこれらの進行・再発例の約半数を占める最多の転移部位であり、腸閉塞や尿管閉塞による水腎症等を併発しやすく臨床的対応に苦慮することが多い。また、薬物動態的にもこれらの併発症により排泄遅延が起こりやすく、他の進行胃癌の治療法をそのまま適用するのは危険が伴う。現時点までに腹膜播種を伴う進行胃癌に対する本格的な比較試験の結果は国内外ともに全く報告がない。通常切除不能進行胃癌を対象とした比較試験は海外からも多数の報告があるが、Best supportive care との比較では化学療法施行群に有意な生存期間の延長が証明されているものの、いまだ 5-FU 単剤を上回る生存期間延長を証明した治療法はない。本邦においても、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)での 5-FU 単剤 vs. 5-FU+CDDP vs. UFT+MMC の第Ⅲ相比較試験を行ったが、生存期間では併用群の 2 つの arm と比較対照群である 5-FU 単剤を上回る成績は得られていない。一方、MTX+5-FU 時間差療法は、biochemical modulation の理論に基づいた併用療法で、特に腹膜播種症例に対する効果が高く、当院での腹膜播種 56 例の retrospective な解析や、JCOG での癌性腹水を有する 37 例に対する第Ⅱ相試験でも良好な成績が得られている。以上の経緯から、切除不能進行癌での対照群として最も妥当な 5-FU 単剤をコントロールとし、MTX+5-FU の効果を検討する今回の第Ⅲ相試験を計画するに至っている。本研究により、胃癌腹膜播種症例に対する標準的治療法が決定され腹膜播種症例に対し大きな利益をもたらす可能性が

ある。また、この研究結果は、腹膜播種が最多の再発形式を示す漿膜浸潤を有する胃癌外科切除例に対する術後補助化学療法への展開も期待されるなど、今後の胃癌治療において極めて大きなインパクトを与える可能性が高い。

本試験は平成 14 年 10 月に登録が開始され、予定集積の 80%を越えるペースで登録が行われている。目標症例の半数である 80 例を越えた平成 16 年 9 月に中間解析が行われたが、安全性に大きな問題なく、症例集積も概ね良好であり本試験の最終登録までの続行が確認されている。122 例登録時点での、治療終了 30 日以内の早期死亡は 8 例(6.5%)で、そのうち治療関連死亡疑いは 1 例(0.8%)のみの発生であり、対象例の全身状態を考慮すると、極めて安全かつ慎重に試験が実施されているものと考えられる。17 年 3 月末現在 130 例の登録を得ており(予定集積ペースの 87%)、平成 17 年中には登録が終了する見込みである。

E. 結論

胃癌腹膜播種に対する標準的治療の確立を目指した 5-FU と MTX+5-FU の第Ⅲ相比較試験を計画し、現在順調に症例集積中である。腹膜播種を対象を絞った比較試験の報告は国内外を通じて全くないこと、今後補助療法等への展開も広がること等から、本試験は極めて大きなインパクトを与える可能性が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- 1) Ohtsu A, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Miyata Y, et al. A phase II study of Irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG9703). *Jpn J Clin Oncol.* 33(1), 28-32, 2003.
- 2) Ohtsu A, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Miyata Y, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer; The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol.* 21(1), 54-59, 2003.
- 3) Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, et al. Radiologic Placement of Side-hole Catheter with Tip Fixation for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 14, 63-68, 2003.
- 4) Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant structure due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the esophagus. *Brit J Cancer.* 88, 18-24, 2003.
- 5) Ikeda N, Ohtsu A, Boku N, Saito H, Koizumi W, et al. A phase II study of doxifluridine in elderly patients with advanced gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9410). *Jpn J Clin. Oncol.* 32(3), 90-94, 2002.
- 6) Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: Case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan. *J Med Virol.* 69(3), 441-446, 2003.
- 7) Ohara K, Yoshikawa H, et al. Nonoperative assessment of nodal status for locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated by radiotherapy with regard to patterns of treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;55(2):354-61, 2003.
- 8) Mitachi Y, Ohtsu A, Hyodo I, Miyata Y, et al. Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study. *Gastric Cancer* 5(3), 160-167, 2002.
- 9) Tajiri H, Doi T, Hyodo I, et al. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 34(10), 772-777, 2002.
- 10) Tanaka T, Inaba Y, Arai Y, et al. Mediastinal abscess successfully treated by percutaneous drainage using a unified CT and fluoroscopy system. *Br J Radiol.* 75, 470-473, 2002.
- 11) Inoue T, Hioki T, Arai Y, et al. Ureteroarterial fistula controlled by

- intraluminal ureteral occlusion. *Int J Urol.* 9, 120-1, 2002.
- 12) Dendo S, Inaba Y, Arai Y, et al. Severe obstruction of the superior vena cava caused by tumor invasion. Recanalization using a PTFE-covered Z stent. *J Cardiovasc Surg.* 43, 287-90, 2002.
 - 13) Kaneko K, Ito H, Konishi K, et al. Implantation of self-expanding metallic stent for patients with malignant stricture after failure of definitive chemoradiotherapy for T3 or T4 esophageal squamous cell carcinomas. *Hepato-Gastroenterol.* 49, 699-705, 2002.
 - 14) Nakamura A, Shimazaki T, Kaneko K, et al. Characterization of DNA polymorphisms in the E-cadherin gene (CDH1) promoter region. *Mutat Res.* 502, 19-24, 2002.
 - 15) Miyamoto S, Boku N, et al. A new technique for endoscopic mucosal resection using an insulated-tip diathermic knife improves the completeness of resection of intramural gastric neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 55(4), 576-581, 2002.
 - 16) Muto M, Boku N, et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc.* 56, 517-521, 2002.
 - 17) Morihiro M, Boku N, et al. Advanced esophageal cancer with esophago-bronchial fistula successfully treated by chemoradiation therapy with additional endoscopic resection: a case report. *Jpn J Clin Oncol.* 32(2), 59-63, 2002.
 - 18) Fu K I, Boku N, et al. Carcinoma coexisting with esophageal leiomyoma. *Gastrointest. Endosc.* 56(2), 272-273, 2002.
 - 19) Hironaka S, Boku N, et al. Biopsy specimen microvessel density is a useful prognostic marker in patients with T2-4 M0 esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. *Gastrointest. Endosc.* 8, 124-130, 2002.
 - 20) Iinuma H, Maruyama K, Yonemura Y, et al. Intracellular targeting therapy of cisplatin-encapsulated transfer rring-polyethylene glycol liposome on peritoneal dissemination of gastric cancer. *Int J Cancer.* 99, 130-137, 2002.
 - 21) Ajisaka H, Yonemura Y, et al. Long-term survival of a patient with primary papillary serous carcinoma of the peritoneum treated by subtotal peritonectomy plus intraoperative chemohyperthermia. *Hepatogastroenterology* 49(46), 1027-1029, 2002.
 - 22) Bando E, Yonemura Y, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 9(8), 775-784, 2002.

- 23) Yonemura Y, Endou Y, Bandou E, Kawamura T, Kinoshita K, Takahashi S, Sugiyama K, Sasaki T. Participation of hepatocyte growth factor (HGF) and MET autocrine/paracrine loop in liver metastasis of gastric cancer. *Experimental Oncology*. 15, 89-98, 2002.
- 24) Miura S, Endou Y, Yonemura Y, et al. Potent antitumor effect of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl)cytosine on peritoneal dissemination models of gastrointestinal cancers. *Oncol Rep*. 9, 1319-1322, 2002.
- 25) Yonemura Y, Yoshio Endou², Takuma Sasaki, Kazuo Sugiyama, Tetsumori Yamashima, Taina Partanen⁴, Kari Alitalo. VEGF-C/VEGFRs and cancer metastasis. Growth factors and their receptors in cancer metastasis. Edited by Jian WG, Matsumoto K, Nakamura T., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 223-240, 2002.
- 26) Hashimoto K, Kato K, Yoshikawa H, et al. 5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside confers strong tolerance to glucose starvation in a 5'-AMP-activated protein kinase-dependent fashion. *Biochem Biophys Res Commun*. 290(1), 263-267, 2002.
- 27) Ichikawa Y, Tsunoda H, Yoshikawa H, et al. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol*. 32(3), 110-112, 2002.
- 28) Hasumi Y, Mizukami H, Yoshikawa H, et al. Soluble FLT-1 expression suppresses carcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer. *Cancer Res*. 62(7), 2019-2023, 2002.
- 29) Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas. *Cancer Lett*. 180(1), 83-89, 2002.
- 30) Okada S, Tsuda H, Yoshikawa H, et al. Immature glandular features in squamous cell carcinoma of the uterine cervix as an independent indicator of resistance to radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 12(3), 277-285, 2002.
- 31) Okada S, Tsuda H, Yoshikawa H, et al. Allelotype analysis of common epithelial ovarian cancers with special reference to comparison between clear cell adenocarcinoma with other histological types. *Jpn J Cancer Res* 93, 798-806, 2002.
- 32) Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, et al. Neutralizing antibodies against oncogenic human papillomavirus as

- a possible determinant of the fate of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *BBRC*. 296(1), 102-105, 2002.
- 33) Horie K, Yoshikawa H, et al. SUMO-1 conjugation to intact DNA topoisomerase I amplifies cleavable complex formation induced by camptothecin. *Oncogene*. 21(52), 7913-7922, 2002. Tahara M, Ohtsu A, Fujimoto J, et al: Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. *Oncology Report* 11: 9-15, 2004.
- 34) Yamao T, Shimada Y, Ohtsu A, et al : Phase II study of sequential methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy against peritoneal disseminated gastric cancer with malignant ascites: a report from the Gastrointestinal Oncology Group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG9603 trial. *Jpn J Clin Oncol* 34:316-322, 2004
- 35) Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, et al : Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancer Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study. *Jpn J Clin Oncol* 34: 654-659, 2004
- 36) Nagashima F, Ohtsu A, Yoshida S, et al: Japanese nation-wide post marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 8: 6-11, 2005
- 37) Ohtsu A: Chemotherapy for advanced unresectable gastric cancer. *Diversity of Gastric Cancer 2005* (in press)
- 38) Ohtsu A: Current status and future prospect of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer 2005* (in press)
- (和文)
- 1) 兵頭一之介. 生存期間推定・予後. *TECHNICAL TERM 緩和医療* 78-79. 東京:先端医学社, 2002
- 2) 木下一夫, 米村豊, 沢敏治, 他; 癌性腹膜炎症例に対する腹膜切除術の検討. *癌と化学療法* 29(12):2174-2177, November, 2002
2. 学会発表
(国際学会)
- 1) Boku N, Ohtsu A, Hyodo I et al. Comparison of pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) between American (US) and Japanese (JP) patients (pts) of metastatic colorectal cancer (CRC) treated with UFT/leucovorin (LV): joint USA/Japan study of UFT/LV. 38th ASCO, Orland, US, 2002.
- 2) Sugiura T, Hyodo I, et al. Phase I study of KW-2170, a novel pyrazoloacridone compound in patients with solid tumors. 18th UICC, Oslo, Norway, 2002

- 3) Kaneko K, Konishi K, Kurahashi T, et al. Successful screening of esophageal dysplasia and carcinoma by routine endoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (San Francisco, 2002.5)
 - 4) Kaneko K, Konishi K, Kurahashi T, et al. Is dairy consumption of alcohol and cigarette related to development of esophageal squamous cell carcinoma? American Society for Gastrointestinal Endoscopy (San Francisco, 2002.5)
 - 5) Ito T, Kaneko K, Makino R, et al. Clinical significance in molecular detection of p53 mutation in serum of patients with colorectal carcinoma. 103rd Annual meeting of the American Gastroenterological Association (San Francisco, 2002.5)
 - 6) Yonemura Y. Third Biannual Masterclass in Peritoneal Surface Malignancy : Prevention and Treatment of Carcinomatosis from Gastric Cancer (Basingstoke, England) 2002/12/5
 - 7) Yonemura Y, Yonsei Gastric Cancer Symposium 2003 -Molecular Biology in Metastasis & Liver Surgery-Treatment of Far Advanced Gastric Cancer (Seoul, Korea) 2003/3/16
- (国内学会)
- 1) 白尾國昭:日本癌治療学会誌 第37巻 第1号 第40回日本癌治療学会総会プログラム号、2002年
 - 2) 小泉和三郎:第75回日本胃癌学会表. GastricCancer抄録p229 PO313 2003,
 - 3) 滝内比呂也:第75回胃癌学会:ワークショップ 4. スキルス胃癌の研究・治療の最前線
 - 4) 島谷茂樹・宮田佳典、他:第75回日本胃癌学会総会 前治療不応胃癌に対する weekly paclitaxel の有用性
 - 5) 近藤建、小島宏、他:切除不能進行胃癌に対する Paclitaxel(TXL) と 5-Fluorouracil(5-FU)併用化学療法(第I相臨床試験) 第40回日本癌治療学会総会 PO32-4
 - 6) 朴成和:緩和医療学会 「消化器がんにおける化学療法による症状緩和」
 - 7) 米村豊、高橋滋、木下一夫他:第26回日本リンパ学会総会(大分) 癌におけるリンパ管新生 2002/6/28
 - 8) 米村豊:第56回手術手技研究会 もう一度ドレーンの意義を見直そう 上部消化管-胃全摘脾体尾部脾合併切除後(東京) 2002/6/29
 - 9) 米村豊、呉誠中、福島紀雄、他:第57回日本消化器外科学会 拡大リンパ節廓清 D4 はアジアの標準術式になるか?(京都) 2002/7/28
 - 10) 米村豊、坂東悦郎、川村泰一、他:第34回癌とリンパ節研究会 大動脈周囲リンパ廓清による Stage Migration(東京) 2002/10/18
 - 11) 米村豊、高橋滋、坂東悦郎、他:日本臨床外科学会 胃癌腹膜播種に対する化学療法の考え方(東京) 2002/11/13 (2002 日本臨床外科学会雑誌シンポ

ジウム 63 巻増刊号 p.206)

- 12) 米村豊 : Clinical Pathway of Peritoneal Dissemination from Gastric Cancer-Workshop- The latest therapy for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancer (Nagaizumi-cho) 2002/11/23 (Clinical Pathway of Peritoneal Dissemination from Gastric Cancer(Workshop) pp.61-71)
- 13) 木下一夫、米村豊、澤敏治、他 ; 癌性腹膜炎症例に対する腹膜切除術の検討. 日本癌局所療法研究会 2002.7.12
- 14) 澤敏治 : 大腸癌腹膜播種陽性例に対する腹膜切除の治療経験 北陸外科学会 2002年6月、金沢。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：(外国語)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Y. Yonemura, Y. Endo, T. Sasaki et al.	VEGF-C/VEGFRs and cancer metastasis	W. G. Jian, K. Matsaumo to	Growth Factor and their Receptors in Cancer	Kluwer Academic Publishers	Dordrecht	2002	223-239

書籍：(日本語)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
兵頭一之介	生存期間推定・予後	下山直人 向山雄人 山脇成人	TECHNICAL TERM 緩和医療	先端医学社	東京	2002	78-79
荒井保明	局所化学療法	下山直人 向山雄人 山脇成人	TECHNICAL TERM 緩和医療	先端医学社	東京	2002	184-185
米村 豊	Peritonectomy を用いた腹膜播種の集学的治療		外科	南江堂	東京	2004	893-898
米村 豊, 沢 敏治, 他	高度進行胃癌、(1) 腹膜播種の外科治療	(監修)市倉隆(編集)丹羽寛文、中村孝司、棟方昭博、小池和彦、田尻久雄、市倉隆	臨床消化器内科	日本メディカルセンター	東京	2004	959-968

雑誌：(外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda N, <u>Ohtsu A</u> , <u>Boku N</u> , et al.	A phase II study of doxifluridine in elderly patients with advanced gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9410)	Jpn J Clin Oncol	32(3)	90-94	2002
Mitachi Y, <u>Ohtsu A</u> , <u>Hyodo I</u> , <u>Miyata Y</u> , et al	Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study.	Gastric Cancer	5	160-167	2002
Matsumura Y, Haruyama K, <u>Shirao K</u> , et al.	The effect of 3 hour-interval between methotrexate and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic colorectal cancer.	Jpn J Clin Oncol	32	9-13	2002
Yamaguchi K, Tada M, <u>Koizumi</u> W, et al.	Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer.	Gastric Cancer.	5(2)	90-5	2002
Dendo S, Inaba Y, <u>Arai Y</u> , et al	Severe obstruction of the superior vena cava caused by tumor invasion. Recanalization using a PTFE-covered Z stent.	J Cardiovasc Surg	43	287-290	2002
Kunieda K, Saji S, <u>Arai Y</u> , et al.	Evaluation of Treatment for synchronous hepatic metastases from gastric cancer with special reference to long-term survivors.	Surg Today	32	587-593	2002
Iinuma H., Maruyama K, <u>Yonemura</u> Y, et al.	Intracellular targeting therapy of cisplatin-encapsulated transferring-polyethylene glycol liposome on peritoneal dissemination	Int J Cancer	99	130-137	2002

	of gastric cancer.				
<u>Ajisaka H.</u> , <u>Yonemura Y.</u> , Bando E., et al.	Long-term survival of a patient with primary papillary serous carcinoma of the peritoneum treated by subtotal peritonectomy plus intraoperative chemohyperthermia	Hepatogastroenterology	49(46)	1027-1029	2002
Bando E., <u>Yonemura Y.</u> , Taniguchi K., et al.	Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma	Ann Surg Oncol	9 (8)	775-784	2002
Miura S., Endou Y., <u>Yonemura Y.</u> , et al.	Potent antitumor effect of 1-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-b-D-arabinofuranosyl)cytosine on peritoneal dissemination models of gastrointestinal cancers	Oncol Rep	9	1319-1322	2002
Hasumi Y, Mizukami H, <u>Yoshikawa H.</u> , et al.	Soluble FLT-1 expression suppresses carcinomatous ascites in nude mice bearing ovarian cancer.	Cancer Res	62	2019-2023	2002
Matsumoto K, <u>Yoshikawa H.</u> , et al.	Distinct lymphatic spread of endometrial carcinoma in comparison with cervical and ovarian carcinomas.	Cancer Lett	180	83-89	2002
<u>Ohtsu A.</u> , <u>Shirao K.</u> , <u>Boku N.</u> , <u>Hyodo I.</u> , <u>Saito H.</u> , <u>Miyata Y.</u> , et al.	Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer; The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205).	J Clin Oncol	21(1)	54-59	2003

<u>Ohtsu A,</u> <u>Boku N,</u> <u>Hyodo I,</u> <u>Shirao K,</u> et al.	A Phase II Study of Irinotecan in combination with 120-h infusion of 5-Fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9703).	J Clin Oncol	22(1)	28-32	2003
Kawai H, <u>Ohtsu A,</u> et al.	Efficacy and safety profile of S-1 in patients with metastatic gastric cancer in clinical practice: results from a post-marketing survey.	Gastric Cancer	6(1)	19-23	2003
Kinoshita T, <u>Ohtsu A,</u> <u>Boku N,</u> et al.	Neoadjuvant chemotherapy with S-1 for scirrhus gastric cancer : a pilot study.	Gastric Cancer	6(1)	40-44	2003
<u>Koizumi W,</u> <u>Ohtsu A,</u> <u>Boku N,</u> <u>Shirao K,</u> et al.	Phase I/II study of S-1 combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer.	Br J Cancer	89	2207-2212	2003
Yamada Y, <u>Shirao K,</u> Et al.	Phase I study of irinotecan and S-1 combination therapy in patients with metastatic gastric cancer.	Int J Clin Oncol	8	374-380	2003
Yamada Y, <u>Shirao K,</u> et al.	Plasma concentrations of 5-fluorouracil and F-β-alanine following oral administration of S-1, a dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine, as compared with protracted venous infusion of 5-fluorouracil.	Br J Cancer	89	816-820	2003

<u>Hyodo I</u> , et al.	A phase I study of S-1 combined with weekly cisplatin for metastatic gastric cancer in an outpatient setting .	Eur J Cancer	39(16)	2328-2333	2003
<u>Koizumi W</u> , et al.	A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer.	Oncolog	64(3)	232-6.	2003
<u>Inaba Y</u> , <u>Arai Y</u> , et al	Intractable massive ascites following radical gastrectomy treatment with local intraperitoneal administration of OK-432 using a unified CT and fluoroscopy system	Australas Radiol	47	465-467	2003
<u>Ayman Elnemr</u> , <u>Yonemura Y</u>	Expression of collagenase-3 (matrix metalloproteinase-13) in human gastric cancer	Gastric Cancer	6	30-38	2003
<u>Yonemura Y</u>	Effective thrapy for peritoneal dissemination in gastric cancer	Surg Oncol Clin N Am	12	635-648	2003
<u>Yonemura Y</u>	REG Gene Expression Is Associated with the Infiltrating Growth of Gastric Carcinoma	Cancer	98(7)	1394-1400	2003
<u>Kinoshita K</u> , <u>Yonemura Y</u>	5-Fluorouracil, Methotrexate, Leucovorin, CDDP and Epirubicin (FEPMTX):A Wide-Spectrum Regimen of Salvage Chemotherapy for High-Grade Advanced Gastric Cancer	Hepato-Gastroenterology	50	1716-1719	2003
<u>Yoshida M</u> , <u>Ohtsu A</u> , <u>Boku N</u> , <u>Miyata Y</u> , <u>Shirao K</u> , <u>Hyodo I</u> , <u>Koizumi W</u> , et al.	Long-term Survival and Prognostic Factors in Patients with Metastatic Gastric Cancers Treated with Chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study.	Jpn J Clin Oncol	34(11)	654-659	2004

Matsumura Y, <u>Shirao K</u> , et al.	Phase I and Pharmacokinetic study of MCC-465 of doxorubicin(DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer.	Ann Oncol	15	517-525	2004
Yamao T, <u>Shirao K</u> , <u>Ohtsu A</u> , <u>Hyodo I</u> , <u>Saito H</u> , et al.	Phase II study of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil chemotherapy against peritoneally disseminated gastric cancer with malignant ascites : a report from the gastrointestinal oncology study group of the Japan Clinical Oncology Group, JCOG 9603 trial.	Jpn J Clin Oncol	34(6)	316-322	2004
Hosokawa A, <u>Shirao K</u> , et al.	Long-term survivor of gastric small cell carcinoma.	Hepato-Gastroenterology	51	567-1570	2004
Matsumura Y, <u>Shirao K</u> , et al.	Phase I clinical trial pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin.	Br J of Cancer	91	775-1781	2004
Yonemori K, <u>Shirao K</u> , et al.	Retrospective analysis of clinical results and predictors of response in chemo-naive patients with advanced gastric cancer treated with S-1, an oral fluoropyrimidine derivative, as single-agent chemotherapy.	Gastric Cancer	7	204-210	2004
Hirao K, <u>Hyodo I</u> , et al	Unresectable alpha fetoprotein-producing gastric cancer	Internal Medicine	43(2)	106-10	2004

	successfully treated with irinotecan and mitomycin C after S-1 failure.				
Nishina T, <u>Hyodo I</u> , et al.	The ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase in tumour tissues of patients with metastatic gastric cancer is predictive of the clinical response to 5'-deoxy-5-fluorouridine.	Eur J Cancer	40(10)	1566-71	2004
Morita T <u>Hyodo I</u> , et al.	Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies.	Ann Oncol	16(4)	640-7	2004
Inaba Y, <u>Arai Y</u>	Transcatheter arterial embolization for external iliacartery hemorrhage associated with infection in postoperative pelvic malignancy.	J Vas Intervent Radiol	15	283-287	2004
Matsumura Y, <u>Miyata Y</u> , et al	Phase I and pharmacokinetic study of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer	Ann Oncol	15	517-525	2004
<u>Boku N</u> ,	Chemotherapy for metastatic gastric cancer results from clinical trials in Asia	Cancer Reviews	2(1)	61-67	2004
Tahara M, <u>Boku N</u> , <u>Ohtsu A</u> , et al	Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients	Oncol Rep	11(1)	9-15	2004